

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ЗЕФФІКС™

(ZEFFIX™)

Склад:

діюча речовина: ламівудин;

1 таблетка містить 100 мг ламівудину;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, натрію крохмальгліколят (тип А), магнію стеарат, оболонка YS-1R-17307-A (гіпромелоза, титану діоксид (E 171), оксид заліза жовтий синтетичний (E 172), оксид заліза червоний синтетичний (E 172), макрогол 400, полісорбат 80).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки, вкриті плівковою оболонкою, жовтувато-коричневого кольору, у формі капсули, двоопуклі, з одного боку таблетки - гравіювання «GX CG5».

Фармакотерапевтична група. Антивірусні препарати для системного застосування. Противірусні засоби прямої дії. Нуклеозидні та нуклеотидні інгібітори зворотної транскриптази. Ламівудин. Код АТХ J05A F05.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Ламівудин - антивірусний препарат із високою активністю проти вірусу гепатиту В. Активною формою ламівудину є трифосфат (ТФ) ламівудину, який діє як субстрат для вірусної полімерази вірусу гепатиту В. Подальше утворення вірусної ДНК блокується шляхом інкорпорації ТФ-ламівудину у її ланцюжок. Нормальний метаболізм ДНК клітини ламівудину трифосфат не порушує.

Фармакокінетика.

Абсорбція. Ламівудин добре всмоктується зі шлунково-кишкового тракту, його біодоступність

при пероральному застосуванні у дорослих становить 80–85 %. Максимальна концентрація у сироватці крові досягається через 1 годину. При терапевтичному рівні доз, тобто 100 мг на добу, це становить приблизно 1,1–1,5 мкг/мл; мінімальний рівень – 0,015–0,020 мкг/мл. Застосування ламівудину під час їди сповільнює час досягнення піку концентрації у сироватці крові і його рівень (до 47 %). Однак це не впливає на загальний рівень абсорбованого ламівудину (розрахованого на підставі фармакокінетичної кривої «концентрація-час»), тому Зеффікс можна приймати незалежно від вживання їжі.

Розподіл. У терапевтичних дозах фармакокінетична крива ламівудину має лінійний характер, препарат дуже незначною мірою зв'язується з білками крові. Обмежені дані свідчать, що ламівудин проникає у центральну нервову систему та досягає цереброспінальної рідини. Середнє співвідношення рівнів ламівудину у цереброспінальній рідині та сироватці крові через 2–4 години після перорального застосування становить приблизно 0,12.

Метаболізм. Вірогідність метаболічної взаємодії ламівудину є малою з огляду на низький рівень (5–10 %) печінкового метаболізму та низький рівень зв'язування з білками плазми крові.

Вплив інших агентів на фармакокінетику ламівудину.

У дослідженнях *in vitro* ламівудин є субстратом MATE1, MATE2-K і OCT2. При сумісному застосуванні триметоприму (інгібітора вказаних вище переносників препаратів) із сульфаметоксазолом було відмічено збільшення концентрації ламівудину в плазмі крові.

Ламівудин є субстратом переносника печінкового поглинання OCT1. Завдяки незначній ролі печінки у виведенні ламівудину лікарська взаємодія через інгібіцію OCT1 навряд чи є клінічно значущою.

Ламівудин є субстратом Pgp і BCRP, проте через свою високу біодоступність мало ймовірно, що ці транспортери відіграють значну роль в абсорбції ламівудину. Тому одночасне призначення лікарських засобів, які є інгібіторами цих переносників, навряд чи вплине на розподіл і виведення ламівудину.

Вплив ламівудину на фармакокінетику інших агентів.

У дослідженнях *in vitro* ламівудин демонструє відсутність або слабку інгібіцію переносників лікарських засобів 1B1 (OATP1B1), OATP1B3, BCRP або Pgp, MATE1, MATE2-K або Oct3. Тому не очікується впливу ламівудину на плазмові концентрації препаратів, які є субстратами цих переносників лікарських засобів.

У дослідженнях *in vitro* ламівудин є інгібітором OCT1 і OCT2 з IC₅₀ 17 та 33 мкМ відповідно, проте ламівудин у терапевтичних дозах (до 300 мг, що в 3 рази вище рекомендованої максимальної дози при лікуванні ВГВ-інфекції) має низький потенціал впливу на концентрацію у плазмі крові субстратів OCT1 і OCT2.

Виведення. Середній рівень системного кліренсу ламівудину становить у середньому 0,3 л/год/кг. Період напіввиведення – від 5 до 7 годин. Більша частина ламівудину виводиться у незміненому стані із сечею шляхом гломерулярної фільтрації та активної секреції. Нирковий кліренс становить приблизно 70 % виведеного ламівудину.

Клінічні характеристики.

Показання.

Хронічний вірусний гепатит В у дорослих на тлі реплікації вірусу гепатиту В (ВГВ).

Протипоказання.

Зеффікс протипоказаний при підвищеній чутливості до ламівудину або до інших компонентів препарату.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Дослідження щодо взаємодії проводили тільки за участю дорослих.

Імовірність метаболічної взаємодії з іншими препаратами незначна, оскільки ламівудин мало метаболізується, незначною мірою зв'язується з білками плазми крові та практично повністю виводиться нирками у незміненому стані.

Зеффікс виводиться головним чином шляхом активної ниркової секреції. Слід зважати на можливість взаємодії з препаратами, головним шляхом виведення яких є активна ниркова секреція за допомогою системи транспортування органічних катіонів, наприклад з триметопримом. У процес виведення інших препаратів (ранітидин, циметидин) лише частково залучено цей механізм, тому у взаємодію з Зеффіксом вони не вступають.

Препарати, що виділяються головним чином шляхом активного транспортування органічних аніонів або шляхом гломерулярної фільтрації, мають малу імовірність взаємодії з ламівудином.

Одночасне застосування триметоприму/сульфаметоксазолу у дозі 160 мг/800 мг збільшує концентрацію ламівудину у плазмі крові приблизно на 40 %. Зеффікс не змінює фармакокінетику триметоприму і сульфаметоксазолу. Однак при відсутності ознак порушення функцій нирок змінювати дозу Зеффіксу не потрібно.

При одночасному застосуванні Зеффіксу та зидовудину фіксується помірне збільшення пікових плазмових концентрацій C_{max} (28 %) зидовудину, однак площа під кривою «концентрація-час» суттєво не змінюється. Зидовудин не впливає на фармакокінетику Зеффіксу.

Через подібність, Зеффікс не слід вводити одночасно з іншими аналогами цитидину, такими як емтрицитабін. Крім того, Зеффікс не слід застосовувати разом з будь-якими іншими лікарськими засобами, що містять ламівудин (див. розділ «Особливості застосування»).

Одночасне застосування розчину сорбіту (3,2 г, 10,2 г, 13,4 г) з разовою дозою 300 мг (добова доза для ВІЛ-інфікованих дорослих) орального розчину ламівудину призводило до залежного від дози зниження експозиції ламівудину (AUC) на 14%, 32% і 36% та зниження на 28 %, 52 %, і 55 % максимальної пікової концентрації (C_{max}) ламівудину у дорослих. Якщо можливо, слід уникати застосування ламівудину з лікарськими засобами, що містять сорбіт або інші осмотичної дії багатоатомні або моносахаридні спирти (наприклад ксиліт, маніт, лактитол, мальтит). Слід розглянути більш частий моніторинг вірусного навантаження ВГВ, коли одночасного застосування неможливо уникнути.

При одночасному застосуванні з альфа-інтерфероном Зеффікс не вступає з ним у фармакокінетичну взаємодію. Не спостерігалось клінічно значущих побічних взаємодій при одночасному застосуванні Зеффіксу із загальноживаними імуносупресантами (наприклад циклоспорином А), хоча спеціальних досліджень не проводили.

Ламівудин *in vitro* пригнічує внутрішньоклітинне фосфорилування кладрибіну, призводячи до потенційного ризику втрати ефективності кладрибіну у разі поєднаного клінічного застосування. Деякі клінічні повідомлення також підтверджують можливу взаємодію між ламівудином та кладрибіном. Тому поєднане застосування ламівудину з кладрибіном не рекомендують.

Особливості застосування.

Загострення гепатиту.

Загострення під час лікування.

Спонтанні загострення при хронічному гепатиті є досить поширеним явищем і характеризуються короткочасним підвищенням рівня АЛТ сироватки. Після початку противірусної терапії рівень АЛТ сироватки може збільшитися у деяких пацієнтів, тоді як рівні ДНК вірусу гепатиту В сироватки – знижуватися. У пацієнтів з компенсованим захворюванням печінки підвищення рівня АЛТ сироватки, як правило, не супроводжується збільшенням концентрації в сироватці крові білірубіну або ознаками печінкової недостатності.

Субпопуляцію ВГВ зі зниженою чутливістю до ламівудину (різновид YMDD ВГВ) було визначено впродовж розширеної терапії. У деяких пацієнтів розвиток різновиду YMDD ВГВ може призвести до загострення гепатиту, що в першу чергу виявляється високими рівнями АЛТ і повторною появою ДНК ВГВ (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Пацієнтам, які мають різновид YMDD ВГВ, слід розглянути перехід на терапію альтернативним агентом або додавання альтернативного агента, який не має перехресної резистентності до ламівудину, базуючись на клінічних протоколах лікування.

Загострення після припинення лікування.

Загострення гепатиту спостерігається у пацієнтів, які припинили терапію гепатиту і зазвичай проявляється підвищенням рівня АЛТ в сироватці крові та повторною появою ДНК ВГВ. У контрольованій фазі III досліджень зі спостереженням за пацієнтами без лікування частота випадків підвищення рівня АЛТ після лікування (більш ніж у 3 рази ніж базовий) була вищою у пацієнтів, що застосовували ламівудин (21%) порівняно з тими, хто отримував плацебо (8%). Однак частка хворих, у яких після лікування були підвищені рівні АЛТ, пов'язані з підвищеними рівнями білірубіну, була низькою і однаковою в обох групах лікування. Для пацієнтів, що застосовували ламівудин, більшість випадків підвищення рівнів АЛТ відбулася між 8 і 12 тижнями після лікування. Здебільшого показники з часом повернулися до норми, проте деякі випадки були летальними. Якщо лікування Зеффіксом припинено, пацієнтів слід періодично обстежувати клінічно та визначати рівні сироваткових функціональних тестів печінки (рівнів АЛТ і білірубіну) не менше ніж впродовж чотирьох місяців, а потім – відповідно до клінічної картини.

Загострення у пацієнтів з декомпенсованим цирозом.

Пацієнти після трансплантації печінки і пацієнти з декомпенсованим цирозом мають більший ризик активної реплікації вірусу. Через порушену функцію печінки у цих пацієнтів реактивація гепатиту внаслідок припинення прийому ламівудину або втрати його ефективності під час лікування може викликати серйозну і навіть смертельну декомпенсацію. Цих пацієнтів потрібно контролювати за клінічними, вірусологічними та серологічними параметрами, пов'язаними з гепатитом В, функцією печінки і нирок та противірусною відповіддю під час лікування (принаймні кожен місяць), і якщо лікування припинено з будь-якої причини, впродовж щонайменше 6 місяців після лікування. Лабораторні показники для моніторингу повинні включати (як мінімум) АЛТ сироватки, білірубін, альбумін, азот сечовини крові, креатинін та вірусологічний статус: антиген/антитіло ВГВ, і, за можливості, концентрації ДНК ВГВ у сироватці. Пацієнтів, які відчувають ознаки порушень функцій печінки під час або після лікування, слід контролювати відповідним чином частіше.

Для пацієнтів, у яких після лікування гепатиту розвинувся рецидив хвороби, немає достатньої кількості даних щодо переваг повторного початку лікування ламівудином.

Мітохондріальні дисфункції.

Було продемонстровано, що нуклеотидні та нуклеозидні аналоги *in vitro* та *in vivo* спричиняють мітохондріальні порушення різного ступеня. Були повідомлення про мітохондріальні дисфункції у немовлят, які зазнали впливу нуклеозидних аналогів внутрішньоутробно або у постнатальний період. Серед побічних реакцій головним чином повідомлялося про гематологічні порушення (анемія, нейтропенія), метаболічні порушення (гіперліпідемія). Часто повідомлялося про пізні неврологічні порушення (гіпертонія, судоми, аномальна поведінка). Неврологічні порушення можуть бути транзиторними або постійними. Будь-яка дитина, яка зазнала впливу нуклеозидних або нуклеотидних аналогів внутрішньоутробно, має знаходитись під клінічним та лабораторним наглядом та бути повністю обстежена щодо виникнення мітохондріальних дисфункцій у разі появи відповідних ознак та симптомів.

Діти.

Ламівудин застосовували дітям (віком від 2 років) та підліткам з компенсованим хронічним гепатитом В. Однак, у зв'язку з обмеженістю даних, застосування ламівудину пацієнтам цієї вікової групи зараз не рекомендується.

Гепатит дельта або гепатит С

Ефективність ламівудину у пацієнтів, коінфікованих вірусами гепатиту Дельта або гепатиту С, не встановлена, тому рекомендується обережність.

Імуносупресивне лікування

Дані про застосування ламівудину пацієнтам з негативним HBeAg (інфікованих pre-core мутантом) та пацієнтам, які одночасно отримують імуносупресивну терапію, включаючи хіміотерапію онкологічних захворювань, обмежені. Таким пацієнтам Зеффікс слід застосовувати з обережністю.

Моніторинг

Під час лікування Зеффіксом слід регулярно проводити моніторинг стану пацієнтів. Рівень АЛТ та ДНК ВГВ в сироватці крові потрібно контролювати кожні 3 місяці, а в HBeAg-позитивних пацієнтів показники HBeAg слід перевіряти кожні 6 місяців.

Пацієнти, ко-інфіковані ВІЛ.

Для лікування пацієнтів, які одночасно інфіковані ВІЛ та зараз отримують або планують отримувати лікування ламівудином або комбіновану дозу ламівудину-зидовудину, доза ламівудину, призначена для лікування ВІЛ-інфекції (як правило, 150 мг 2 рази на добу в комбінації з іншими антиретровірусними препаратами), повинна бути збережена. Для пацієнтів з ко-інфекцією ВІЛ, які не вимагають антиретровірусної терапії, існує ризик мутації ВІЛ при застосуванні тільки ламівудину для лікування хронічного гепатиту В.

Передача гепатиту В

На даний час дані про вплив ламівудину на трансплацентарну передачу ВГВ обмежені. Рекомендується проводити стандартну процедуру імунізації новонароджених проти гепатиту В.

Пацієнтів слід попередити, що лікування ламівудином не зменшує ризик передачі вірусу гепатиту В іншим людям, тому слід дотримуватись відповідних запобіжних заходів.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами

Зеффікс не слід приймати з будь-якими іншими лікарськими засобами, що містять ламівудин, або лікарськими засобами, що містять емтрицитабін (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Комбінація ламівудину з кладрибіном не рекомендується (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

Дослідження на тваринах із застосуванням ламівудину показали збільшення ранніх ембріональних смертей у кролів, але не у щурів. Показано, що плацентарне перенесення ламівудину відбувається у людей.

Наявні дані з Антиретровірусного реєстру вагітності показали, що лікування більше ніж 1000 жінок у I триместрі вагітності та лікування більше ніж 1000 жінок у II-III триместрах вагітності не призвело до розвитку мальформацій та до впливу на плід і новонародженого. Менше 1 % цих жінок проходили лікування ВГВ-інфекції, тоді як більшість отримували лікування ВІЛ-інфекції у більш високих дозах та з іншими препаратами для лікування ВІЛ інфекції. Зеффікс можна застосовувати у період вагітності, якщо це клінічно потрібно.

Якщо вагітність настала під час лікування Зеффіксом, слід мати на увазі, що після відміни препарату можливе загострення гепатиту В.

Період годування груддю. На підставі даних щодо лікування ВІЛ у більше ніж 200 пар мати/дитина концентрації ламівудину в сироватці у немовлят, які вигодовувалися грудним молоком, були дуже низькими (менше ніж 4 % концентрації у сироватці матерів) та характеризувалися прогресуючим зменшенням до кількостей, які не піддаються визначенню, коли діти, яких годують груддю, досягають 24-тижневого віку. Загальна кількість ламівудину, яка потрапляє до організму немовляти при грудному годуванні, є дуже низькою і тому може призводити до експозицій субоптимального противірусного ефекту. Гепатит В у матері не є

протипоказанням до годування груддю, якщо немовляті буде адекватно проведено профілактику гепатиту В при народженні. Немає свідчень, що низькі концентрації ламівудину у молоці матерів призводять до побічних реакцій у немовлят при годуванні груддю. Тому для жінок, які застосовують ламівудин проти ВГВ, допускається грудне вигодовування з урахуванням переваги годування груддю для дитини та переваги лікування для жінки. Там, де є передача ВГВ від матері до дитини, незважаючи на адекватну профілактику, слід взяти до уваги, що краще припинити годування груддю задля зниження ризику появи резистентних до ламівудину штамів ВГВ у немовлят.

Фертильність.

Репродуктивні дослідження на тваринах не виявили вплив на чоловічу або жіночу фертильність.

Мітохондріальні дисфункції.

Нуклеозидні та нуклеотидні аналоги викликають різний ступінь мітохондріального пошкодження, що було продемонстровано *in vitro* та *in vivo*. Повідомлялося про розвиток мітохондріальних порушень у новонароджених, які зазнали впливу аналогів нуклеозидів внутрішньоутробно та/або у постнатальний період (див. розділ «Особливості застосування»).

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Пацієнтів потрібно проінформувати, що нездужання і підвищена втомлюваність були зареєстровані під час лікування ламівудином. Клінічний стан пацієнта і побічні реакції ламівудину слід мати на увазі при розгляді здатності пацієнта керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Рекомендована доза Зеффіксу – 100 мг 1 раз на добу.

Пацієнтам, які не можуть ковтати таблетки, рекомендується застосовувати Зеффікс у формі розчину орального.

Препарат приймати незалежно від вживання їжі. Таблетку ковтати цілою, запиваючи водою.

Під час лікування слід обов'язково контролювати дотримання пацієнтами режиму терапії.

Припинення лікування Зеффіксом можливе для пацієнтів з нормальними показниками імунітету після досягнення сероконверсії HbeAg та HbsAg. Питання про відміну лікування слід розглянути також у разі неефективності терапії, що проявляється рецидивом гепатиту.

Після припинення терапії Зеффіксом рекомендується динамічне спостереження за пацієнтами з метою своєчасного виявлення можливого рецидиву захворювання.

Пацієнтам з декомпенсованою стадією захворювання печінки припиняти лікування не рекомендується. На даний час існують обмежені дані про підтримання сероконверсії протягом

тривалого часу після припинення терапії Зеффіксом.

Порушення функцій нирок.

У пацієнтів з помірним та тяжким порушенням функцій нирок рівень ламівудину в сироватці крові зростає через зниження ниркового кліренсу. У зв'язку з цим хворим з кліренсом креатиніну менше 50 мл/хв дозу слід зменшити.

При необхідності застосування дози менше 100 мг слід застосовувати Зеффікс у вигляді розчину орального (ламівудин 5 мг/мл).

Дозування для дорослих

Кліренс креатиніну, мл/хв	Початкова доза Зеффіксу	Підтримуюча доза Зеффіксу
Від 30 до 50	20 мл (100 мг)	10 мл (50 мг)
Від 15 до 30	20 мл (100 мг)	5 мл (25 мг)
Від 5 до 15	7 мл (35 мг)	3 мл (15 мг)
<5	7 мл (35 мг)	2 мл (10 мг)

За даними, отриманими під час лікування пацієнтів, які знаходилися на переривчастому гемодіалізі (не більше 4 годин 2-3 рази на тиждень), після початкового зменшення дози ламівудину відповідно до кліренсу креатиніну далі зменшувати дозу препарату на період гемодіалізу немає потреби.

Порушення функцій печінки.

За даними, отриманими під час лікування пацієнтів із порушенням функцій печінки, включаючи термінальні стадії у хворих перед трансплантацією печінки, порушення функцій печінки суттєво не впливає на фармакокінетику ламівудину, тому зменшувати дозу цієї групи хворих потреби немає, якщо тільки порушення функцій печінки не супроводжується порушенням функцій нирок.

Діти.

Безпека та ефективність застосування препарату для лікування дітей віком до 18 років не встановлені, тому немає рекомендацій щодо призначення препарату цій віковій категорії пацієнтів.

Передозування.

При вивченні гострої токсичності у ході дослідів на тваринах застосування ламівудину у дуже високих дозах не мало токсичного впливу на жоден орган. Відомості про наслідки гострого передозування людей обмежені. Летальних випадків не зафіксовано, стан усіх пацієнтів нормалізувався. Специфічних ознак та симптомів передозування не виявлено.

У разі передозування рекомендується контролювати стан хворого та проводити стандартну підтримуючу терапію. З огляду на те, що ламівудин діалізується, можна застосовувати безперервний гемодіаліз, однак спеціальних досліджень не проводили.

Побічні реакції.

Частота побічних реакцій і змін лабораторних показників (за винятком підвищення рівня аланіламінотрансферази (АЛТ) та креатинінфосфокінази (КФК) при прийомі Зеффіксу була подібна до такої при прийомі плацебо. Найпоширеніші: нездужання та швидка стомлюваність, інфекції дихальних шляхів, неприємні відчуття у горлі та мигдаликах, головний біль, дискомфорт та біль у черевній порожнині, нудота, блювання та діарея.

Побічні реакції, описані нижче, класифіковано за органами і системами та за частотою виникнення. Частота виникнення стосується лише тих побічних реакцій, які, можливо, щонайменше пов'язані із застосуванням Зеффіксу. Застосовується така класифікація: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ та $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ та $< 1/100$), рідко ($\geq 1/10000$ та $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$), невідомо (частоту неможливо оцінити з наявних даних).

Категорії частоти, присвоєні побічним реакціям, в основному засновані на досвіді клінічних випробувань, включаючи загалом 1171 пацієнта з хронічним гепатитом В, який отримувал ламівудин у дозі 100 мг.

З боку системи крові та лімфатичної системи

Невідомо: тромбоцитопенія.

З боку метаболізму

Дуже рідко: лактоацидоз.

З боку імунної системи

Рідко: ангіоневротичний набряк.

З боку гепатобіліарної системи

Дуже часто: підвищення рівня АЛТ (див. розділ «Особливості застосування»). Загострення гепатиту, що первинно діагностовано за підвищенням рівня АЛТ і виникало впродовж лікування, а також після відміни ламівудину. У більшості випадків показники з часом знижуються, дуже рідко трапляються летальні наслідки (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку шкіри та підшкірної тканини

Часто: висипання, свербіж.

З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини

Часто: підвищення рівня КФК, м'язові розлади, включаючи міалгію, судоми*.

Невідомо: рабдоміоліз.

* У дослідженнях фази III частота, яка спостерігалась у групі лікування ламівудином, не була більшою, ніж спостерігалась у групі плацебо.

Діти

На основі обмежених даних у дітей віком від 2 до 17 років не було виявлено нових проблем безпеки, пов'язаних із застосуванням препарату, в порівнянні з дорослими.

Інші особливі групи пацієнтів

У ВІЛ-інфікованих пацієнтів були зафіксовані випадки панкреатиту та периферичної нейропатії (або парестезії), але чіткого взаємозв'язку з лікуванням ламівудином встановлено не було. У хворих на хронічний гепатит В не спостерігалось відмінностей у частоті вищезазначених ефектів порівняно з плацебо-групою.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 30 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 14 таблеток у блістері з алюмінієвої фольги, по 2 блістери у картонній упаковці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Глаксо Оперейшнс ЮК Лімітед, Велика Британія/

Glaxo Operations UK Ltd, United Kingdom.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Глаксо Оперейшнс ЮК Лімітед, Прайорі Стріт, Веа, SG12 0DJ, Велика Британія/

Glaxo Operations UK Ltd, Priory Street, Ware, SG12 0DJ, United Kingdom.

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ЗЕФФІКС™

(ZEFFIX™)

Склад:

діюча речовина: ламівудин;

1 таблетка містить 100 мг ламівудину;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, натрію крохмальгліколят (тип А), магнію стеарат, оболонка YS-1R-17307-A (гіпромелоза, титану діоксид (E 171), оксид заліза жовтий синтетичний (E 172), оксид заліза червоний синтетичний (E 172), макрогол 400, полісорбат 80).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки, вкриті плівковою оболонкою, жовтувато-коричневого кольору, у формі капсули, двоопуклі, з одного боку таблетки - гравіювання «GX CG5».

Фармакотерапевтична група. Антивірусні препарати для системного застосування. Противірусні засоби прямої дії. Нуклеозидні та нуклеотидні інгібітори зворотної транскриптази. Ламівудин. Код АТХ J05A F05.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Ламівудин - антивірусний препарат із високою активністю проти вірусу гепатиту В. Активною формою ламівудину є трифосфат (ТФ) ламівудину, який діє як субстрат для вірусної полімерази вірусу гепатиту В. Подальше утворення вірусної ДНК блокується шляхом інкорпорації ТФ-ламівудину у її ланцюжок. Нормальний метаболізм ДНК клітини ламівудину трифосфат не порушує.

Фармакокінетика.

Абсорбція. Ламівудин добре всмоктується зі шлунково-кишкового тракту, його біодоступність

при пероральному застосуванні у дорослих становить 80–85 %. Максимальна концентрація у сироватці крові досягається через 1 годину. При терапевтичному рівні доз, тобто 100 мг на добу, це становить приблизно 1,1–1,5 мкг/мл; мінімальний рівень – 0,015–0,020 мкг/мл. Застосування ламівудину під час їди сповільнює час досягнення піку концентрації у сироватці крові і його рівень (до 47 %). Однак це не впливає на загальний рівень абсорбованого ламівудину (розрахованого на підставі фармакокінетичної кривої «концентрація-час»), тому Зеффікс можна приймати незалежно від вживання їжі.

Розподіл. У терапевтичних дозах фармакокінетична крива ламівудину має лінійний характер, препарат дуже незначною мірою зв'язується з білками крові. Обмежені дані свідчать, що ламівудин проникає у центральну нервову систему та досягає цереброспінальної рідини. Середнє співвідношення рівнів ламівудину у цереброспінальній рідині та сироватці крові через 2–4 години після перорального застосування становить приблизно 0,12.

Метаболізм. Вірогідність метаболічної взаємодії ламівудину є малою з огляду на низький рівень (5–10 %) печінкового метаболізму та низький рівень зв'язування з білками плазми крові.

Вплив інших агентів на фармакокінетику ламівудину.

У дослідженнях *in vitro* ламівудин є субстратом MATE1, MATE2-K і OCT2. При сумісному застосуванні триметоприму (інгібітора вказаних вище переносників препаратів) із сульфаметоксазолом було відмічено збільшення концентрації ламівудину в плазмі крові.

Ламівудин є субстратом переносника печінкового поглинання OCT1. Завдяки незначній ролі печінки у виведенні ламівудину лікарська взаємодія через інгібіцію OCT1 навряд чи є клінічно значущою.

Ламівудин є субстратом Pgp і BCRP, проте через свою високу біодоступність мало ймовірно, що ці транспортери відіграють значну роль в абсорбції ламівудину. Тому одночасне призначення лікарських засобів, які є інгібіторами цих переносників, навряд чи вплине на розподіл і виведення ламівудину.

Вплив ламівудину на фармакокінетику інших агентів.

У дослідженнях *in vitro* ламівудин демонструє відсутність або слабку інгібіцію переносників лікарських засобів 1B1 (OATP1B1), OATP1B3, BCRP або Pgp, MATE1, MATE2-K або Oct3. Тому не очікується впливу ламівудину на плазмові концентрації препаратів, які є субстратами цих переносників лікарських засобів.

У дослідженнях *in vitro* ламівудин є інгібітором OCT1 і OCT2 з IC₅₀ 17 та 33 мкМ відповідно, проте ламівудин у терапевтичних дозах (до 300 мг, що в 3 рази вище рекомендованої максимальної дози при лікуванні ВГВ-інфекції) має низький потенціал впливу на концентрацію у плазмі крові субстратів OCT1 і OCT2.

Виведення. Середній рівень системного кліренсу ламівудину становить у середньому 0,3 л/год/кг. Період напіввиведення – від 5 до 7 годин. Більша частина ламівудину виводиться у незміненому стані із сечею шляхом гломерулярної фільтрації та активної секреції. Нирковий кліренс становить приблизно 70 % виведеного ламівудину.

Клінічні характеристики.

Показання.

Хронічний вірусний гепатит В у дорослих на тлі реплікації вірусу гепатиту В (ВГВ).

Протипоказання.

Зеффікс протипоказаний при підвищеній чутливості до ламівудину або до інших компонентів препарату.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Дослідження щодо взаємодії проводили тільки за участю дорослих.

Імовірність метаболічної взаємодії з іншими препаратами незначна, оскільки ламівудин мало метаболізується, незначною мірою зв'язується з білками плазми крові та практично повністю виводиться нирками у незміненому стані.

Зеффікс виводиться головним чином шляхом активної ниркової секреції. Слід зважати на можливість взаємодії з препаратами, головним шляхом виведення яких є активна ниркова секреція за допомогою системи транспортування органічних катіонів, наприклад з триметопримом. У процес виведення інших препаратів (ранітидин, циметидин) лише частково залучено цей механізм, тому у взаємодію з Зеффіксом вони не вступають.

Препарати, що виділяються головним чином шляхом активного транспортування органічних аніонів або шляхом гломерулярної фільтрації, мають малу імовірність взаємодії з ламівудином.

Одночасне застосування триметоприму/сульфаметоксазолу у дозі 160 мг/800 мг збільшує концентрацію ламівудину у плазмі крові приблизно на 40 %. Зеффікс не змінює фармакокінетику триметоприму і сульфаметоксазолу. Однак при відсутності ознак порушення функцій нирок змінювати дозу Зеффіксу не потрібно.

При одночасному застосуванні Зеффіксу та зидовудину фіксується помірне збільшення пікових плазмових концентрацій C_{max} (28 %) зидовудину, однак площа під кривою «концентрація-час» суттєво не змінюється. Зидовудин не впливає на фармакокінетику Зеффіксу.

Через подібність, Зеффікс не слід вводити одночасно з іншими аналогами цитидину, такими як емтрицитабін. Крім того, Зеффікс не слід застосовувати разом з будь-якими іншими лікарськими засобами, що містять ламівудин (див. розділ «Особливості застосування»).

Одночасне застосування розчину сорбіту (3,2 г, 10,2 г, 13,4 г) з разовою дозою 300 мг (добова доза для ВІЛ-інфікованих дорослих) орального розчину ламівудину призводило до залежного від дози зниження експозиції ламівудину (AUC) на 14%, 32% і 36% та зниження на 28 %, 52 %, і 55 % максимальної пікової концентрації (C_{max}) ламівудину у дорослих. Якщо можливо, слід уникати застосування ламівудину з лікарськими засобами, що містять сорбіт або інші осмотичної дії багатоатомні або моносахаридні спирти (наприклад ксиліт, маніт, лактитол, мальтит). Слід розглянути більш частий моніторинг вірусного навантаження ВГВ, коли одночасного застосування неможливо уникнути.

При одночасному застосуванні з альфа-інтерфероном Зеффікс не вступає з ним у фармакокінетичну взаємодію. Не спостерігалось клінічно значущих побічних взаємодій при одночасному застосуванні Зеффіксу із загальноживаними імуносупресантами (наприклад циклоспорином А), хоча спеціальних досліджень не проводили.

Ламівудин *in vitro* пригнічує внутрішньоклітинне фосфорилування кладрибіну, призводячи до потенційного ризику втрати ефективності кладрибіну у разі поєднаного клінічного застосування. Деякі клінічні повідомлення також підтверджують можливу взаємодію між ламівудином та кладрибіном. Тому поєднане застосування ламівудину з кладрибіном не рекомендують.

Особливості застосування.

Загострення гепатиту.

Загострення під час лікування.

Спонтанні загострення при хронічному гепатиті є досить поширеним явищем і характеризуються короткочасним підвищенням рівня АЛТ сироватки. Після початку противірусної терапії рівень АЛТ сироватки може збільшитися у деяких пацієнтів, тоді як рівні ДНК вірусу гепатиту В сироватки – знижуватися. У пацієнтів з компенсованим захворюванням печінки підвищення рівня АЛТ сироватки, як правило, не супроводжується збільшенням концентрації в сироватці крові білірубіну або ознаками печінкової недостатності.

Субпопуляцію ВГВ зі зниженою чутливістю до ламівудину (різновид YMDD ВГВ) було визначено впродовж розширеної терапії. У деяких пацієнтів розвиток різновиду YMDD ВГВ може призвести до загострення гепатиту, що в першу чергу виявляється високими рівнями АЛТ і повторною появою ДНК ВГВ (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Пацієнтам, які мають різновид YMDD ВГВ, слід розглянути перехід на терапію альтернативним агентом або додавання альтернативного агента, який не має перехресної резистентності до ламівудину, базуючись на клінічних протоколах лікування.

Загострення після припинення лікування.

Загострення гепатиту спостерігається у пацієнтів, які припинили терапію гепатиту і зазвичай проявляється підвищенням рівня АЛТ в сироватці крові та повторною появою ДНК ВГВ. У контрольованій фазі III досліджень зі спостереженням за пацієнтами без лікування частота випадків підвищення рівня АЛТ після лікування (більш ніж у 3 рази ніж базовий) була вищою у пацієнтів, що застосовували ламівудин (21%) порівняно з тими, хто отримував плацебо (8%). Однак частка хворих, у яких після лікування були підвищені рівні АЛТ, пов'язані з підвищеними рівнями білірубіну, була низькою і однаковою в обох групах лікування. Для пацієнтів, що застосовували ламівудин, більшість випадків підвищення рівнів АЛТ відбулася між 8 і 12 тижнями після лікування. Здебільшого показники з часом повернулися до норми, проте деякі випадки були летальними. Якщо лікування Зеффіксом припинено, пацієнтів слід періодично обстежувати клінічно та визначати рівні сироваткових функціональних тестів печінки (рівнів АЛТ і білірубіну) не менше ніж впродовж чотирьох місяців, а потім – відповідно до клінічної картини.

Загострення у пацієнтів з декомпенсованим цирозом.

Пацієнти після трансплантації печінки і пацієнти з декомпенсованим цирозом мають більший ризик активної реплікації вірусу. Через порушену функцію печінки у цих пацієнтів реактивація гепатиту внаслідок припинення прийому ламівудину або втрати його ефективності під час лікування може викликати серйозну і навіть смертельну декомпенсацію. Цих пацієнтів потрібно контролювати за клінічними, вірусологічними та серологічними параметрами, пов'язаними з гепатитом В, функцією печінки і нирок та противірусною відповіддю під час лікування (принаймні кожен місяць), і якщо лікування припинено з будь-якої причини, впродовж щонайменше 6 місяців після лікування. Лабораторні показники для моніторингу повинні включати (як мінімум) АЛТ сироватки, білірубін, альбумін, азот сечовини крові, креатинін та вірусологічний статус: антиген/антитіло ВГВ, і, за можливості, концентрації ДНК ВГВ у сироватці. Пацієнтів, які відчувають ознаки порушень функцій печінки під час або після лікування, слід контролювати відповідним чином частіше.

Для пацієнтів, у яких після лікування гепатиту розвинувся рецидив хвороби, немає достатньої кількості даних щодо переваг повторного початку лікування ламівудином.

Мітохондріальні дисфункції.

Було продемонстровано, що нуклеотидні та нуклеозидні аналоги *in vitro* та *in vivo* спричиняють мітохондріальні порушення різного ступеня. Були повідомлення про мітохондріальні дисфункції у немовлят, які зазнали впливу нуклеозидних аналогів внутрішньоутробно або у постнатальний період. Серед побічних реакцій головним чином повідомлялося про гематологічні порушення (анемія, нейтропенія), метаболічні порушення (гіперліпідемія). Часто повідомлялося про пізні неврологічні порушення (гіпертонія, судоми, аномальна поведінка). Неврологічні порушення можуть бути транзиторними або постійними. Будь-яка дитина, яка зазнала впливу нуклеозидних або нуклеотидних аналогів внутрішньоутробно, має знаходитись під клінічним та лабораторним наглядом та бути повністю обстежена щодо виникнення мітохондріальних дисфункцій у разі появи відповідних ознак та симптомів.

Діти.

Ламівудин застосовували дітям (віком від 2 років) та підліткам з компенсованим хронічним гепатитом В. Однак, у зв'язку з обмеженістю даних, застосування ламівудину пацієнтам цієї вікової групи зараз не рекомендується.

Гепатит дельта або гепатит С

Ефективність ламівудину у пацієнтів, коінфікованих вірусами гепатиту Дельта або гепатиту С, не встановлена, тому рекомендується обережність.

Імуносупресивне лікування

Дані про застосування ламівудину пацієнтам з негативним HBeAg (інфікованих pre-core мутантом) та пацієнтам, які одночасно отримують імуносупресивну терапію, включаючи хіміотерапію онкологічних захворювань, обмежені. Таким пацієнтам Зеффікс слід застосовувати з обережністю.

Моніторинг

Під час лікування Зеффіксом слід регулярно проводити моніторинг стану пацієнтів. Рівень АЛТ та ДНК ВГВ в сироватці крові потрібно контролювати кожні 3 місяці, а в HBeAg-позитивних пацієнтів показники HBeAg слід перевіряти кожні 6 місяців.

Пацієнти, ко-інфіковані ВІЛ.

Для лікування пацієнтів, які одночасно інфіковані ВІЛ та зараз отримують або планують отримувати лікування ламівудином або комбіновану дозу ламівудину-зидовудину, доза ламівудину, призначена для лікування ВІЛ-інфекції (як правило, 150 мг 2 рази на добу в комбінації з іншими антиретровірусними препаратами), повинна бути збережена. Для пацієнтів з ко-інфекцією ВІЛ, які не вимагають антиретровірусної терапії, існує ризик мутації ВІЛ при застосуванні тільки ламівудину для лікування хронічного гепатиту В.

Передача гепатиту В

На даний час дані про вплив ламівудину на трансплацентарну передачу ВГВ обмежені. Рекомендується проводити стандартну процедуру імунізації новонароджених проти гепатиту В.

Пацієнтів слід попередити, що лікування ламівудином не зменшує ризик передачі вірусу гепатиту В іншим людям, тому слід дотримуватись відповідних запобіжних заходів.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами

Зеффікс не слід приймати з будь-якими іншими лікарськими засобами, що містять ламівудин, або лікарськими засобами, що містять емтрицитабін (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Комбінація ламівудину з кладрибіном не рекомендується (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

Дослідження на тваринах із застосуванням ламівудину показали збільшення ранніх ембріональних смертей у кролів, але не у щурів. Показано, що плацентарне перенесення ламівудину відбувається у людей.

Наявні дані з Антиретровірусного реєстру вагітності показали, що лікування більше ніж 1000 жінок у I триместрі вагітності та лікування більше ніж 1000 жінок у II-III триместрах вагітності не призвело до розвитку мальформацій та до впливу на плід і новонародженого. Менше 1 % цих жінок проходили лікування ВГВ-інфекції, тоді як більшість отримували лікування ВІЛ-інфекції у більш високих дозах та з іншими препаратами для лікування ВІЛ інфекції. Зеффікс можна застосовувати у період вагітності, якщо це клінічно потрібно.

Якщо вагітність настала під час лікування Зеффіксом, слід мати на увазі, що після відміни препарату можливе загострення гепатиту В.

Період годування груддю. На підставі даних щодо лікування ВІЛ у більше ніж 200 пар мати/дитина концентрації ламівудину в сироватці у немовлят, які вигодовувалися грудним молоком, були дуже низькими (менше ніж 4 % концентрації у сироватці матерів) та характеризувалися прогресуючим зменшенням до кількостей, які не піддаються визначенню, коли діти, яких годують груддю, досягають 24-тижневого віку. Загальна кількість ламівудину, яка потрапляє до організму немовляти при грудному

годуванні, є дуже низькою і тому може призводити до експозиції субоптимального противірусного ефекту. Гепатит В у матері не є протипоказанням до годування груддю, якщо немовляті буде адекватно проведено профілактику гепатиту В при народженні. Немає свідчень, що низькі концентрації ламівудину у молоці матерів призводять до побічних реакцій у немовлят при годуванні груддю. Тому для жінок, які застосовують ламівудин проти ВГВ, допускається грудне вигодовування з урахуванням переваги годування груддю для дитини та переваги лікування для жінки. Там, де є передача ВГВ від матері до дитини, незважаючи на адекватну профілактику, слід взяти до уваги, що краще припинити годування груддю задля зниження ризику появи резистентних до ламівудину штамів ВГВ у немовлят.

Фертильність.

Репродуктивні дослідження на тваринах не виявили вплив на чоловічу або жіночу фертильність.

Мітохондріальні дисфункції.

Нуклеозидні та нуклеотидні аналоги викликають різний ступінь мітохондріального пошкодження, що було продемонстровано *in vitro* та *in vivo*. Повідомлялося про розвиток мітохондріальних порушень у новонароджених, які зазнали впливу аналогів нуклеозидів внутрішньоутробно та/або у постнатальний період (див. розділ «Особливості застосування»).

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Пацієнтів потрібно проінформувати, що нездужання і підвищена втомлюваність були зареєстровані під час лікування ламівудином. Клінічний стан пацієнта і побічні реакції ламівудину слід мати на увазі при розгляді здатності пацієнта керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Рекомендована доза Зеффіксу – 100 мг 1 раз на добу.

Пацієнтам, які не можуть ковтати таблетки, рекомендується застосовувати Зеффікс у формі розчину орального.

Препарат приймати незалежно від вживання їжі. Таблетку ковтати цілою, запиваючи водою.

Під час лікування слід обов'язково контролювати дотримання пацієнтами режиму терапії.

Припинення лікування Зеффіксом можливе для пацієнтів з нормальними показниками імунітету після досягнення сероконверсії HbeAg та HbsAg. Питання про відміну лікування слід розглянути також у разі неефективності терапії, що проявляється рецидивом гепатиту.

Після припинення терапії Зеффіксом рекомендується динамічне спостереження за пацієнтами з метою своєчасного виявлення можливого рецидиву захворювання.

Пацієнтам з декомпенсованою стадією захворювання печінки припиняти лікування не рекомендується. На даний час існують обмежені дані про підтримання сероконверсії протягом тривалого часу після припинення терапії Зеффіксом.

Порушення функцій нирок.

У пацієнтів з помірним та тяжким порушенням функцій нирок рівень ламівудину в сироватці крові зростає через зниження ниркового кліренсу. У зв'язку з цим хворим з кліренсом креатиніну менше 50 мл/хв дозу слід зменшити.

При необхідності застосування дози менше 100 мг слід застосовувати Зеффікс у вигляді розчину орального (ламівудин 5 мг/мл).

Дозування для дорослих

Кліренс креатиніну, мл/хв	Початкова доза Зеффіксу	Підтримуюча доза Зеффіксу
Від 30 до 50	20 мл (100 мг)	10 мл (50 мг)
Від 15 до 30	20 мл (100 мг)	5 мл (25 мг)
Від 5 до 15	7 мл (35 мг)	3 мл (15 мг)
<5	7 мл (35 мг)	2 мл (10 мг)

За даними, отриманими під час лікування пацієнтів, які знаходилися на переривчастому гемодіалізі (не більше 4 годин 2-3 рази на тиждень), після початкового зменшення дози ламівудину відповідно до кліренсу креатиніну далі зменшувати дозу препарату на період гемодіалізу немає потреби.

Порушення функцій печінки.

За даними, отриманими під час лікування пацієнтів із порушенням функцій печінки, включаючи термінальні стадії у хворих перед трансплантацією печінки, порушення функцій печінки суттєво не впливає на фармакокінетику ламівудину, тому зменшувати дозу цієї групи хворих потреби немає, якщо тільки порушення функцій печінки не супроводжується порушенням функцій нирок.

Діти.

Безпека та ефективність застосування препарату для лікування дітей віком до 18 років не встановлені, тому немає рекомендацій щодо призначення препарату цій віковій категорії пацієнтів.

Передозування.

При вивченні гострої токсичності у ході дослідів на тваринах застосування ламівудину у дуже високих дозах не мало токсичного впливу на жоден орган. Відомості про наслідки гострого передозування людей обмежені. Летальних випадків не зафіксовано, стан усіх пацієнтів нормалізувався. Специфічних ознак та симптомів передозування не виявлено.

У разі передозування рекомендується контролювати стан хворого та проводити стандартну

підтримуючу терапію. З огляду на те, що ламівудин діалізується, можна застосовувати безперервний гемодіаліз, однак спеціальних досліджень не проводили.

Побічні реакції.

Частота побічних реакцій і змін лабораторних показників (за винятком підвищення рівня аланіламінотрансферази (АЛТ) та креатинінфосфокінази (КФК) при прийомі Зеффіксу була подібна до такої при прийомі плацебо. Найпоширеніші: нездужання та швидка стомлюваність, інфекції дихальних шляхів, неприємні відчуття у горлі та мигдаликах, головний біль, дискомфорт та біль у черевній порожнині, нудота, блювання та діарея.

Побічні реакції, описані нижче, класифіковано за органами і системами та за частотою виникнення. Частота виникнення стосується лише тих побічних реакцій, які, можливо, щонайменше пов'язані із застосуванням Зеффіксу. Застосовується така класифікація: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ та $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ та $< 1/100$), рідко ($\geq 1/10000$ та $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$), невідомо (частоту неможливо оцінити з наявних даних).

Категорії частоти, присвоєні побічним реакціям, в основному засновані на досвіді клінічних випробувань, включаючи загалом 1171 пацієнта з хронічним гепатитом В, який отримувал ламівудин у дозі 100 мг.

З боку системи крові та лімфатичної системи

Невідомо: тромбоцитопенія.

З боку метаболізму

Дуже рідко: лактоацидоз.

З боку імунної системи

Рідко: ангіоневротичний набряк.

З боку гепатобіліарної системи

Дуже часто: підвищення рівня АЛТ (див. розділ «Особливості застосування»). Загострення гепатиту, що первинно діагностовано за підвищенням рівня АЛТ і виникало впродовж лікування, а також після відміни ламівудину. У більшості випадків показники з часом знижуються, дуже рідко трапляються летальні наслідки (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку шкіри та підшкірної тканини

Часто: висипання, свербіж.

З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини

Часто: підвищення рівня КФК, м'язові розлади, включаючи міалгію, судоми*.

Невідомо: рабдоміоліз.

* У дослідженнях фази III частота, яка спостерігалась у групі лікування ламівудином, не була більшою, ніж спостерігалася у групі плацебо.

Діти

На основі обмежених даних у дітей віком від 2 до 17 років не було виявлено нових проблем безпеки, пов'язаних із застосуванням препарату, в порівнянні з дорослими.

Інші особливі групи пацієнтів

У ВІЛ-інфікованих пацієнтів були зафіксовані випадки панкреатиту та периферичної нейропатії (або парестезії), але чіткого взаємозв'язку з лікуванням ламівудином встановлено не було. У хворих на хронічний гепатит В не спостерігалось відмінностей у частоті вищезазначених ефектів порівняно з плацебо-групою.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 30 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 14 таблеток у блістері з алюмінієвої фольги, по 2 блістери у картонній упаковці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

ГлаксоСмітКляйн Фармасьютикалз С.А., Польща/

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A., Poland.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

ГлаксоСмітКляйн Фармасьютикалз С.А., 189, вул. Грюнвальдська, 60-322 Познань, Польща/

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A., 189, Grunwaldzka Str., 60-322 Poznan, Poland.